

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference D1-002PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/01798	International filing date (day/month/year) 05 April 1999 (05.04.99)	Priority date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/12, 405/10, 409/10, 409/12, A61K 31/404, A61P 3/10, 3/06, 9/00, 11/00, 13/12, 1/00, 17/00, 43/00, 27/06, 25/00, 11/02, 37/08, 37/00		
Applicant FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of                      sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 October 1999 (20.10.99)	Date of completion of this report 09 June 2000 (09.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



11

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01798

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01798

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2,3,5-7	YES
	Claims	1,4	NO
Inventive step (IS)	Claims	2,3,5-7	YES
	Claims	1,4	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: JP, 5-345778, A

#### Commentary:

Document 1 cited in the international search report describes the compounds described in Claim 1 and states that these compounds are effective for the treatment of allergic disorders, inflammatory disorders, coronary artery disease and the like. Therefore, the inventions described in Claims 1 and 4 do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

On the other hand, the inventions described in Claims 2, 3, and 5-7 are neither described nor implied in document 1, and therefore these inventions do appear to be novel and to involve an inventive step.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01798

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO,98/15530,A1[PX]	16 April 1998 (16.04.1998)	07 October 1997 (07.10.1997)	08 October 1996 (08.10.1996)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)





PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 26 JUN 2000

WIPO

出願人又は代理人 の書類記号 D1-002PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/01798	国際出願日 (日.月.年) 05.04.99	優先日 (日.月.年) 06.04.98
国際特許分類 (IPC) C07D209/12, 405/10, 409/10, 409/12, A61K31/404, Int. Cl <sup>7</sup> A61P3/10, 3/06, 9/00, 11/00, 13/12, 1/00, 17/00, 43/00, 27/06, 25/00, 11/02, 37/08, 37/00		
出願人 (氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社「」		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☒ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 20.10.99	国際予備審査報告を作成した日 09.06.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9159



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2, 3, 5-7	有
	請求の範囲	1, 4	無
進歩性(IS)	請求の範囲	2, 3, 5-7	有
	請求の範囲	1, 4	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-7	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP, 5-345778, A

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1には、請求の範囲1に記載された化合物、該化合物がアレルギー疾患、炎症性疾患、冠動脈疾患等に有効であることが記載されているから、請求の範囲1, 4に記載された発明は新規性・進歩性を有しない。

一方、請求の範囲2, 3, 5-7に記載された発明は文献1に記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。



VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 98/15530, A1 [PX]	16. 04. 98	07. 10. 97	08. 10. 96

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--





EP

PCT



国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[PCT 18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 D1-002PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/01798	国際出願日 (日.月.年) 05.04.99	優先日 (日.月.年) 06.04.98
出願人(氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

#### 1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
 第        図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 07 D 209/12, 12, 405/10, 409/12, A 61 K 31/40

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 07 D 209/12, 12, 405/10, 409/12, A 61 K 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO, 98/15530, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 16. 4月. 1998 (16. 04. 98), 全文 & AU, 9744005, A	1-7
X A	JP, 5-345778, A (リリー インダストリーズ リミテ ッド), 27. 12月. 1993 (27. 12. 93), 請求の範 囲 & EP, 539117, A1 & US, 5410061, A & CA, 2081133, A	1, 4 2, 3, 5-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 6606



C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	J P, 3-58968, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 13. 3月. 1991 (13. 03. 91), 請求の範囲 & EP, 409027, A&US, 5118700, A&CA, 2021560, A&US, 5332755, A	1-7



# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 08 November 1999 (08.11.99)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/01798	<b>Applicant's or agent's file reference</b> D1-002PCT
<b>International filing date (day/month/year)</b> 05 April 1999 (05.04.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 06 April 1998 (06.04.98)
<b>Applicant</b> YAMASAKI, Noritsugu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 October 1999 (20.10.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

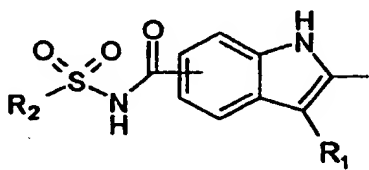
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

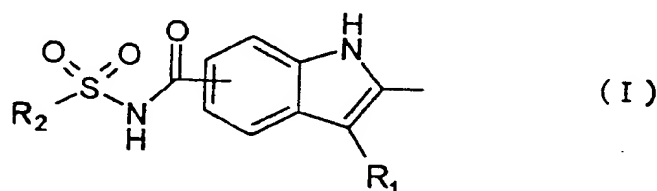
<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Diana Nissen  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---





<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 209/12, 405/10, 409/12, A61K</b> <b>31/40</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/51574</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年10月14日(14.10.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/01798  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年4月5日(05.04.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/93625 1998年4月6日(06.04.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</b> 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP] 〒305-0863 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP] 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 尾野村治(ONOMURA, Osamu)[JP/JP] 〒852-8013 長崎県長崎市梁川町19番1-502 Nagasaki, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP) 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)  <b>(81) 指定国</b> BR, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54)Title: INDOLE DERIVATIVES</b>  <b>(54)発明の名称</b> インドール誘導体  <b>(57) Abstract</b> Novel indole derivatives represented by formula (I) or salts thereof, wherein R <sub>1</sub> is aryl-substituted lower alkyl in which the aryl may be substituted by at least one member selected among halogen atoms, aryls, heterocyclic groups, aryl-substituted lower alkyls, aryl-substituted lower alkenyls, lower haloalkyls, (lower cycloalkyl)-substituted lower alkyloxys, (lower cycloalkyloxy)-substituted lower alkyls, aryl-substituted lower alkynyls, aryloxy-substituted lower alkyls, aryl-substituted lower alkyloxys, lower alkylthios, lower alkyloxys, and alkenyls; and R <sub>2</sub> is a lower alkyl, lower alkenyl, aryl, or heterocyclic group optionally substituted by halogeno, lower alkyl, lower alkenyl, or aryl. These compounds have a hypoglycemic activity and a PDE5 inhibitory activity and are useful as a drug. <div data-bbox="998 1312 1469 1480"><p>(I)</p></div>		

## 下式 (I)



(式中、 $R_1$ はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよく、 $R_2$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)で表される新規なインドール誘導体又はその塩を提供する。本発明の化合物は血糖降下活性及びPDE5阻害作用を有し、医薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JPE	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

## 明細書

## インドール誘導体

技術分野

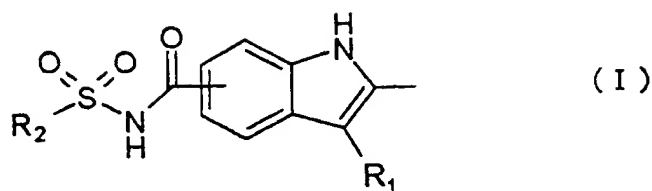
本発明は、新規なインドール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有する新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩に関する。また本発明は上記インドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

発明の開示

本発明は、新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩、ならびに上記インドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏性腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、

腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、またはP T C A後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

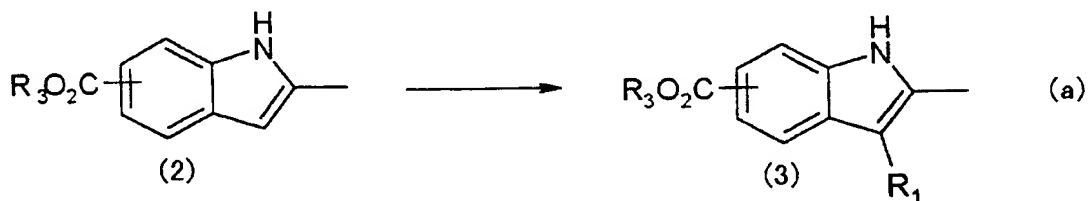
本発明者らは、下記一般式（I）で表される新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、またはP T C A後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。

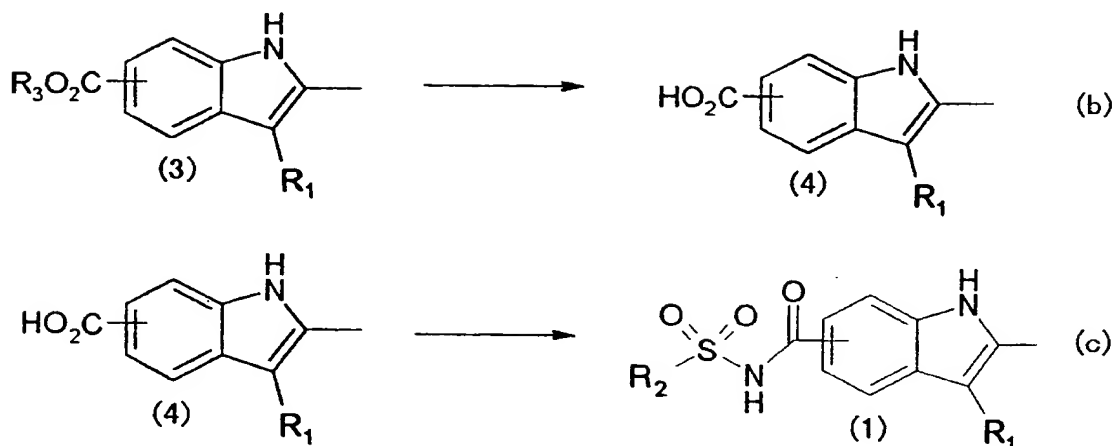


(式中、 $R_1$ はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよく、 $R_2$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)

上記一般式(I)において、 $R_1$ で表されるアリール低級アルキル基は好ましくは、ハロアリール低級アルキル基であり、該アリール基がさらに、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、または低級アルケニル基で置換されていてもよい。

本発明によって提供されるインドール誘導体は、以下の反応式(a)~(c)に従って製造することができる。





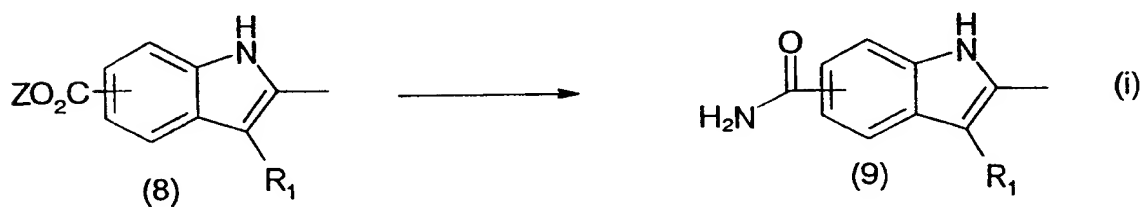
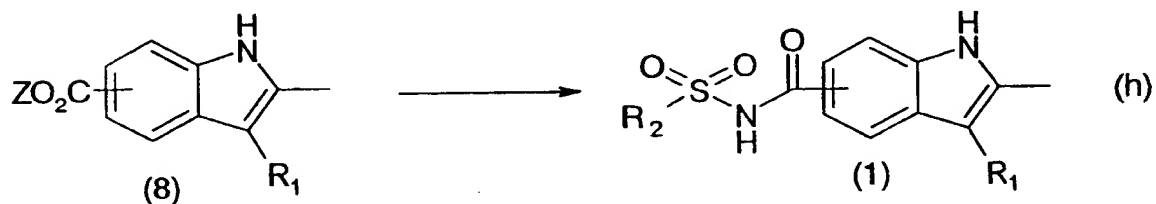
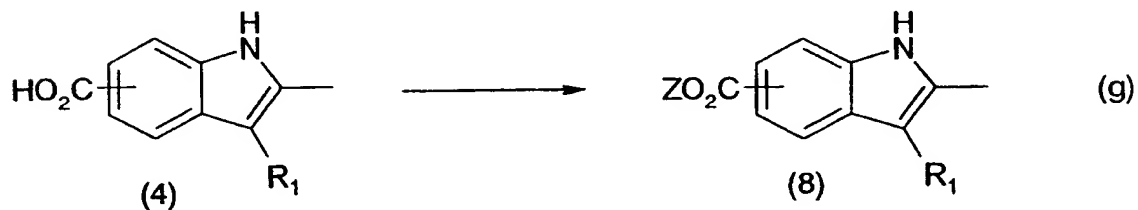
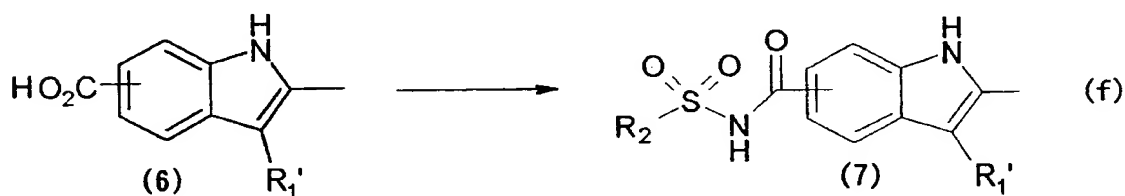
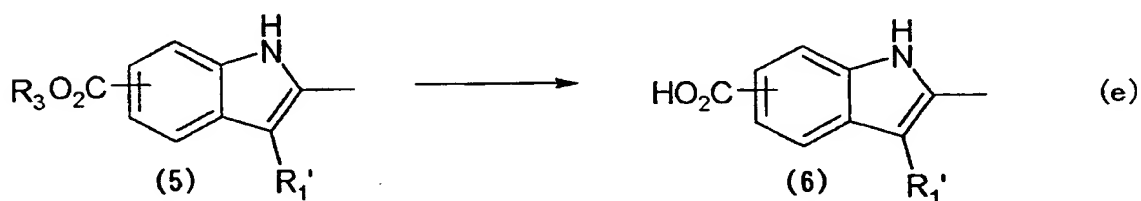
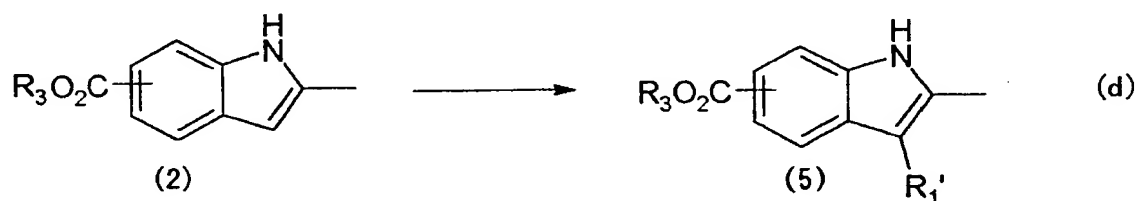
(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ前記と同様の意味を表し、R<sub>3</sub>は低級アルキル基である。)

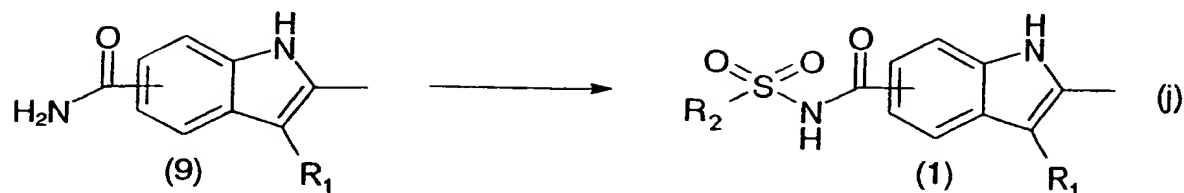
化合物(2)は酸化銀の存在下でR<sub>1</sub>のハロゲン化物と反応させると化合物(3)に変換できる。また、化合物(2)は酒石酸と水酸化ナトリウム等の塩基の存在下でR<sub>1</sub>のハロゲン化物と作用させても化合物(3)が得られる。また、化合物(2)はトリエチルシランに代表されるシラン類とR<sub>1</sub>に対応するアルデヒドから化合物(3)に変換できる。化合物(3)を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基により加水分解して化合物(4)が製造できる。化合物(4)にカルボニルジイミダゾール、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドもしくはその塩、またはジシクロヘキシルカルボジイミド、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化イソブチロイル、塩化ピバロイル等に代表されるカルボキシ基の活性化剤を作用させた後、塩基の存在下でスルホンアミド類を作用させることにより、化合物(1)が製造できる。

化合物(3)、(4)及び(1)において、R<sub>1</sub>がアルケニル基またはアリールアルケニル基が置換したアリール低級アルキル基である場合、二酸化白金などの遷移金属触媒の存在下で水素化することにより、R<sub>1</sub>がアルキル基またはアリールアルキル基が置換したアリール低級アルキル基である化合物に変換できる。また、R<sub>1</sub>がアルキニル基またはアリールアルキニル基が置換したアリール低級アルキル基である場合、二酸化白金などの遷移金属触媒の存在下で水素化することにより、

$R_1$ がアルケニル基、アリール低級アルケニル基、アルキル基またはアリール低級アルキル基が置換したアリール低級アルキル基である化合物に変換できる。

また、本発明のインドール誘導体は以下の反応式(d)~(j)によっても導くことができる。





(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 $R_1'$  はハロアリアル低級アルキル基、ならびに $Z$ はハロゲン原子を表す。)

化合物(2)を反応式(a)と同様の反応式(d)により化合物(5)に導くことができる。化合物(5)は反応式(b)と同様の反応式(e)により化合物(6)に変換でき、化合物(6)は反応式(c)と同様の反応式(f)により化合物(7)に導くことができる。化合物(5)、(6)及び(7)の置換基 $R_1'$  は前記の置換基 $R_1$ に変換できる場合がある。例えば、化合物(5)、(6)及び(7)に対し、パラジウム触媒の存在下でアリール硼酸、チエニル硼酸、フリル硼酸、アルケン、アリールアルケン、アルキンまたはアリールアルキンを作用させることにより、化合物(3)、(4)及び(1)において $R_1$ にアリール基、チエニル基、フリル基、アルケニル基、アリールアルケニル基、アルキニル基、またはアリールアルキニル基が置換したアリール低級アルキル基である化合物に変換できる。

また、化合物(4)は塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、三臭化リン等のハロゲン化剤により化合物(8)に変換できる(反応式(g))。式中、 $Z$ はハロゲン原子、好ましくは臭素原子または塩素原子である。塩基の存在下または非存在下で、化合物(8)とスルホンアミド類から化合物(1)が合成できる(反応式(h))。化合物(8)とアンモニアまたはアンモニア水から化合物(9)が合成できる(反応式(i))。塩基の存在下または非存在下で、化合物(9)とスルホニルハライドから化合物(1)が合成できる(反応式(j))。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液



体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例及び詳細を以下に説明する。

低級アルキル基としては、好ましくは炭素数1～6のものであり、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルー1-メチルプロピル基、*n*-ヘキシル基等の直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができる。

アルケニル基としては、炭素数が2～6の低級アルケニル基及び炭素数が7～20の高級アルケニル基を含み、例えば、ビニル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1,4-メチルペンテニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニル基、1-ウンデセニル基、1-ドデセニル基、1-トリデセニル基、1-テトラデセニル基、1-ペンタデセニル基、1-ヘキサデセニル基、1-オクタデセニル基等の直鎖

または分岐したアルケニル基が挙げられる。好ましくは、炭素数2～8のものが選ばれる。

低級アルケニル基の好適な例としては、例えば、ビニル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1,4-メチルペンテニル基等が挙げられる。

アリール基は、炭素数6～10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は、1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。

アリール低級アルキル基は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基等、前記アリール基が結合した前記低級アルキル基を意味する。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子である。

複素環は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等の少なくとも1個の複素原子を有する不飽和の単環または多環複素環基を意味し、フラニル基、チオフェニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基等が含まれる。さらに、上記の複素原子の芳香環上の置換位置については、特に規定しない。

アリール低級アルケニル基は、前記アリール基が前記低級アルケニル基に結合したものを意味し、例えば、1-フェニルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-フェニル-1-プロペニル基、2-フェニル-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-2

ープロベニル基、3-フェニル-2-プロベニル基、1-フェニル-1-ブテニル基、2-フェニル-1-ブテニル基、4-フェニル-2-ブテニル基、3-フェニル-2-プロベニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-3-ペンテニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-1-ヘキセニル基等が例示される。

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記低級アルキル基であり、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロメチル基、1-ブロモメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロメチル基、2-ブロモメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1-ジクロロエチル基、1, 1-ジブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジクロロプロピル基、1, 1-ジブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-ヨードブチル基、3, 4-ジクロロブチル基、2, 4-ジブロモブチル基、4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パ

ーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、3-ヨードペンチル基、5-ブロモペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、1, 3, 5-トリフルオロヘキシル基、パーフルオロヘキシル基等が例示される。

低級アルキルオキシ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、*t*-ヘキシルオキシ基、*sec*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基等が挙げられる。

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基とは、前記低級アルキルオキシ基に炭素数3~7のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が結合したものを意味し、例えば、(シクロプロピルメチル)オキシ基、(2-シクロプロピルエチル)オキシ基、(シクロブチルメチル)オキシ基、(3-シクロブチルプロピル)オキシ基、(シクロペンチルメチル)オキシ基、(2-シクロペンチルエチル)オキシ基、(4-シクロペンチルブチル)オキシ基、(シクロヘキシルメチル)オキシ基、(1-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(2-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(3-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(2-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(1-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(4-シク

ロヘキシルブチル) オキシ基、(3-シクロヘキシルブチル) オキシ基、(2-シクロヘキシルブチル) オキシ基、(6-シクロヘキシルヘキシル) オキシ基、(1-シクロヘキシルブチル) オキシ基、シクロヘブチルメチルオキシ基等が例示される。

低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に炭素数3~7のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘブチルオキシ基等が結合したものを意味し、例えば(シクロプロピルオキシ)メチル基、2-(シクロプロピルオキシ)エチル基、(シクロブチルオキシ)メチル基、3-(シクロブチルオキシ)プロピル基、シクロペンチルオキシメチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、4-(シクロペンチルオキシ)ブチル基、(シクロヘキシルオキシ)メチル基、1-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、2-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、1-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、4-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、6-(シクロヘキシルオキシ)ヘキシル基、1-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、(シクロヘブチルオキシ)メチル基等が例示される。

アリール低級アルキニル基とは、前記芳香環基が、炭素数2~6のアルキニル基に結合したものを意味し、例えば、フェニルエテニル基、3-フェニル-1-プロピニル基、3-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-2-ブチニル基、1-フェニル-2-ペンチニル基、1-フェニル-4-ペンチニル基、6-フェニル-1-ヘキシニル基等が例示される。

アリールオキシ低級アルキル基とは、前記アリール基が酸素原子を介して前記低級アルキル基に結合したものを意味し、例えば、(フェニルオキシ)メチル基、(1-ナフチルオキシ)メチル基、(2-ナフチルオキシ)メチル基、1-(フ

エニルオキシ) エチル基、2-(フェニルオキシ) エチル基、1-(1-ナフチルオキシ) エチル基、1-(2-ナフチルオキシ) エチル基、2-(1-ナフチルオキシ) エチル基、2-(2-ナフチルオキシ) エチル基、1-(フェニルオキシ) プロピル基、2-(フェニルオキシ) プロピル基、3-(フェニルオキシ) プロピル基、1-(1-ナフチルオキシ) プロピル基、1-(2-ナフチルオキシ) プロピル基、2-(1-ナフチルオキシ) プロピル基、2-(2-ナフチルオキシ) プロピル基、3-(1-ナフチルオキシ) プロピル基、3-(2-ナフチルオキシ) プロピル基、4-(フェニルオキシ) ブチル基、5-(フェニルオキシ) ペンチル基、6-(フェニルオキシ) ヘキシル基等が例示される。

アリール低級アルキルオキシ基とは、前記アリール基が前記低級アルキルオキシ基に結合したものを意味し、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、(1-フェニルエチル) オキシ基、(2-フェニルエチル) オキシ基、(1-ナフチルエタン-1-イル) オキシ基、(2-ナフチルエタン-1-イル) オキシ基、(1-ナフチルエタン-2-イル) オキシ基、(2-ナフチルエタン-2-イル) オキシ基、(1-フェニルプロピル) オキシ基、(2-フェニルプロピル) オキシ基、(3-フェニルプロピル) オキシ基、(1-ナフチルプロパン-1-イル) オキシ基、(2-ナフチルプロパン-1-イル) オキシ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル) オキシ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル) オキシ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル) オキシ基、(2-ナフチルプロパン-3-イル) オキシ基、(4-フェニルブチル) オキシ基、(2-ナフチルブタン-4-イル) オキシ基、(5-フェニルペンチル) オキシ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル) オキシ基、(6-フェニルヘキシル) オキシ基、(1-ナフチルヘキサン-6-イル) オキシ基等が例示される。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチ

オ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ジメチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基等、炭素数1~4のものが挙げられる。

ハロアリール基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記アリール基を意味し、例えば、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、2-クロロナフタレン-1-イル基、5-クロロナフタレン-1-イル基、6-クロロナフタレン-1-イル基、4-クロロイソキノリン-8-イル基、2-クロロキノリン-4-イル基、4-ブロモイソキノリン-1-イル基、5-クロロチオフェン-2-イル基、5-ブロモチオフェン-2-イル基、5-クロロチオフェン-3-イル基等が例示される。

本発明のインドール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールア

ミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミン等との有機アミン塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等との無機酸塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸等との有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等とのスルホン酸付加塩、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性または酸性アミノ酸とのアミノ酸付加塩、といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は 1 か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する若干の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニル



カルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブromoナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-((1-ブromoナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンテン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチ

ルインドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル) インドール、5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンテン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-((2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニル

カルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール等が挙げられる。

以上に述べた本発明のインドール誘導体及びその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等)、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、高血圧症、さらにはcGMP-PDE(特にPDE 5)阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞

抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎、PTCA後の再狭窄等の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

この発明のインドール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤及びその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しよ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1～100mg/kg、筋注や静注の場合0.1～10mg/kgを一日に1～4回投与する。

### 図面の簡単な説明

図1は、化合物(9)～(11)の化学式を示す図である。

図2は、化合物(12)～(14)の化学式を示す図である。

図3は、化合物(15)～(17)の化学式を示す図である。

図4は、化合物(18)～(20)の化学式を示す図である。

図5は、化合物(21)～(23)の化学式を示す図である。

図6は、化合物(24)～(26)の化学式を示す図である。

図7は、化合物(27)～(29)の化学式を示す図である。

図8は、化合物(30)～(32)の化学式を示す図である。

図9は、化合物(33)～(35)の化学式を示す図である。

図10は、化合物(36)～(38)の化学式を示す図である。

図11は、化合物(39)～(41)の化学式を示す図である。

図12は、化合物(42)～(44)の化学式を示す図である。

図13は、化合物(45)～(47)の化学式を示す図である。

図14は、化合物(48)～(50)の化学式を示す図である。

図15は、化合物(51)の化学式を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 製造例1

<3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(6.62g)、臭化2-クロロ-4-ヨードベンジル(32.0g)、L-酒石酸(12.44g)、水酸化ナトリウム

(3.32g)、1, 4-ジオキサン (100ml)、及び水 (55ml) の混合物を95℃で55時間攪拌した。室温まで冷却し、析出した固体を濾別し、固体を水洗浄、ヘキサン洗浄、イソプロパノール洗浄、乾燥することにより、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (7.27g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.35(3H, s), 3.89(3H, s), 4.09(2H, s), 6.63(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.73(1H, d, J=1.4Hz), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, brs), 8.08(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (1.00g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、エタノール (5ml) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を冷却し、1N塩酸でpH6に調整した。析出した固体を集め、水洗、水とエタノール混合溶液で洗浄し、乾燥することにより5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドール (0.640g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.04(2H, s), 6.75(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, s), 7.87(1H, s), 11.27(1H, s), 12.28(1H, brs)。

## 製造例 2

<3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.88g)、フェニルアセチレン (1.02g)、酢酸パラジウム (II) (0.090g)、トリフェニルフォスフィン (0.21g)、トリn-ブチルアミン (0.75g)、ヨウ化銅 (I) (0.12g)、及びN, N-ジメチルホルムアミド (15ml)

の混合物を60°Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールと水の混合溶液を加えた。不溶物を濾取し、乾燥することにより3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.36(3H, s), 3.89(3H, s), 4.17(2H, s), 6.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.21(1H, dd, J=8.0 and 1.7Hz), 7.24-7.53(5H, m), 7.58(1H, d, J=1.7Hz), 7.68-7.71(1H, m), 7.85(1H, dd, J=8.6 and 1.6Hz), 8.07(1H, brs), 8.12(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.75g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.34(3H, s), 4.12(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.70(1H, m), 7.85-7.95(1H, m), 11.27(1H, s), 12.24(1H, brs)。

### 製造例3

<3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.32g)、スチレン(1.57g)、酢酸パラジウム(II)(0.090g)、トリフェニルフォスフィン(0.21g)、トリn-ブチルアミン(1.10g)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)の混合物を60°Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールと水の混合溶液を加えた。不溶物を濾取し、乾燥することにより3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 2.35 \text{ and } 2.38(3\text{H}, 2\text{s}), 3.88(3\text{H}, \text{s}), 4.17(2\text{H}, \text{s}), 6.90\text{--}8.17(13\text{H}, \text{m})$ 。

< 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造 (第二工程) >

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (1.00 g) から 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.83g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm}) : 2.33 \text{ and } 2.35(3\text{H}, 2\text{s}), 4.09(2\text{H}, \text{s}), 6.98\text{--}7.92(13\text{H}, \text{m}), 11.22(1\text{H}, \text{s})$ 。

#### 製造例4

< 3-(2-クロロ-4-*t*-ブチルチオベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (第一工程) >

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.498g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) (0.262g)、トリ*n*-ブチルアミン (0.420g)、*t*-ブチルメルカプタン (0.510g)、及び*N,N*-ジメチルホルムアミド (5ml) の混合物を60°Cで終夜攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.360g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 1.55(9\text{H}, \text{s}), 2.36(3\text{H}, \text{s}), 3.88(3\text{H}, \text{s}), 4.16(2\text{H}, \text{s}), 6.87(1\text{H}, \text{d}), 7.20\text{--}7.33(2\text{H}, \text{m}), 7.58(1\text{H}, \text{s}), 7.86(1\text{H}, \text{d}), 8.06(1\text{H}, \text{br s}), 8.12(1\text{H}, \text{s})$ 。

< 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドールの製造 (第二工程) >



3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.340g)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (2.0g)、メタノール (2.0g)、エタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (2ml)、水 (2ml) の混合物を80°Cで5時間攪拌した。反応液を約1/2容まで濃縮し、1 N塩酸でpH3に調整した。析出した結晶を集め、水洗、乾燥することにより5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドール (0.277g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.20(9H, s), 2.33(3H, s), 4.12(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.9Hz), 7.30(2H, m), 7.52(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 11.27(1H, brs)。

#### 製造例 5

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第一工程・第二工程)>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.380g)、塩化2-クロロ-4-ベンジルオキシベンジル (1.068g)、L-酒石酸 (0.750g)、水酸化ナトリウム (0.200g)、ヨウ化ナトリウム (0.15g)、1,4-ジオキサン (6ml)、及び水 (3ml) の混合物を95°Cで46時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、1 N塩酸、10%水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮し、3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールを含む残留物にエタノール (7ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、1 N塩酸を用いpHを約5に調整した後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮し、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドールを含む油状物 (0.41g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.01(2H, s), 5.05(2H, s), 6.84(1H,

dd, J=8.6 and 2.6Hz), 7.11(1H, d, J=7.5Hz), 7.27-7.44(6H, m), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.89(1H, s), 11.22(1H, s)。

#### 製造例6

< 3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程) >

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.170g)、塩化2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル(0.49g)、L-酒石酸(0.300g)、水酸化ナトリウム(0.080g)、ヨウ化ナトリウム(0.075g)、1,4-ジオキサン(3ml)、及び水(1.5ml)の混合物を80°Cで40時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、1N塩酸、10%水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮後、残留物を水、エタノールで洗浄し、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.23g)を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.97-1.06(2H, m), 1.14-1.33(3H, m), 1.66-1.86(6H, m), 2.36(3H, s), 3.68(2H, d, J=6.4Hz), 3.89(3H, s), 4.09(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8.6 and 2.5Hz), 6.81(1H, d, J=8.5Hz), 6.94(1H, d, J=2.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 8.00(1H, s), 8.14(1H, s)。

< 5-カルボキシー-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程) >

3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.220g)にエタノール(10ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、1N塩酸を用いpHを約6に調整した後、析出物を濾取し、水、2-プロパノールで洗浄後、乾燥し、5-カルボキシー-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドール(0.190g)を白

色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.94-1.03(2H, m), 1.09-1.26(3H, m), 1.58-1.78(6H, m), 2.32(3H, s), 3.72(2H, d, J=6.4Hz), 3.99(2H, s), 6.73(1H, dd, J=8.7 and 2.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.6Hz), 6.99(1H, d, J=2.6Hz), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.86(1H, s), 11.12(1H, s)。

#### 製造例 7

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

ジクロロメタン(10ml)及びアセトニトリル(10ml)の混合溶媒中で、トリフルオロ酢酸(11.0g)及びトリエチルシラン(22.4g)を混合し、これを氷冷した。ここへ 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール(6.07g)及び 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド(8.04g)をジクロロメタン(30ml)及びアセトニトリル(30ml)の混合溶媒に溶かした溶液を30分間を要して滴下した。室温で4時間攪拌後、トリフルオロ酢酸(66.0g)を加え、さらに室温で17時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%水酸化ナトリウム水溶液(250ml)をゆっくりと加え、さらに1N塩酸(40ml)を加えて中性にしたのち、固体を濾取した。濾液から酢酸エチル(100ml×2)で抽出し、この抽出液と濾取した固体を合せて溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られたオイル状の濃縮残渣にヘキサン(200ml)を加えて室温下攪拌し、析出した固体を濾取した。これを酢酸エチル(50ml)とヘキサン(200ml)の混合溶媒から再結晶精製し、3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール(8.83g)を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.34(3H, s), 3.76(3H, s), 4.19(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, s), 7.90(1H, s), 11.39(1H, s)。

< 3 - カルボキシ - 5 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル)

－ 2－メチルインドールの製造（第二工程）＞

製造例 1 の第二工程の方法に従い、3－（2－クロロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）－5－（メトキシカルボニル）－2－メチルインドール（5.2g）から 3－カルボキシ－5－（2－クロロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）－2－メチルインドール（4.7g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.34(3H, s), 4.18(2H, s), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.32(1H, d, J=8.3Hz), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, s), 7.88(1H, s), 11.33(1H, s)。

製造例 8

< 3－（2－クロロ－4－（フェノキシメチル）ベンジル）－5－（メトキシカルボニル）－2－メチルインドールの製造（第一工程）＞

5－（メトキシカルボニル）－2－メチルインドール（0.568g）、塩化 2－クロロ－4－フェノキシメチルベンジル（1.05g）、L－酒石酸（1.17g）、水酸化ナトリウム（0.312g）、ヨウ化ナトリウム（0.225g）、1、4－ジオキサン（10ml）、及び水（5ml）の混合物を 80℃で 2 日間攪拌した。室温まで冷却した後、水（50ml）及び酢酸エチル（50ml）を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム＝2／98）で精製し、目的の成分を含む混合物（1.38g）を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

< 5－カルボキシ－3－（2－クロロ－4－（フェノキシメチル）ベンジル）－2－メチルインドールの製造（第二工程）＞

上記の方法で得た 3－（2－クロロ－4－（フェノキシメチル）ベンジル）－5－（メトキシカルボニル）－2－メチルインドールを含む混合物（0.634g）、10%水酸化ナトリウム水溶液（4ml）、及びエタノール（20ml）を混合し、3 時間加熱還流した。室温にまで冷却した後、1 N 塩酸（10ml）を加えて pH5 程度とし、40～50℃に加熱した酢酸エチル（100ml）及び水（100ml）を加えて分液した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム＝5／95）で精製し、5-カルボキシ-3-（2-クロロ-4-（フェノキシメチル）ベンジル）-2-メチルインドール（0.380g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 5.03(2H, s), 6.93(1H, t, J=7.1Hz), 6.96-7.01(3H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.52(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 11.26(1H, s), 12.26(1H, brs)。

#### 製造例 9

<3-（2-クロロ-4-（シクロヘキシルオキシメチル）ベンジル）-5-（メトキシカルボニル）-2-メチルインドールの製造（第一工程）>

5-（メトキシカルボニル）-2-メチルインドール（0.568g）、塩化2-クロロ-4-（シクロヘキシルオキシメチル）ベンジル（1.09g）、L-酒石酸（1.17g）、水酸化ナトリウム（0.312g）、ヨウ化ナトリウム（0.225g）、1,4-ジオキサン（10ml）、及び水（5ml）の混合物を80℃で2日間攪拌した。室温まで冷却した後、水（50ml）及び酢酸エチル（50ml）を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム＝2／98）で精製、さらに酢酸エチル（2ml）及びヘキサン（6ml）の混合溶媒から再結晶精製し、目的の成分を含む混合物（0.9g）を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

<5-カルボキシ-3-（2-クロロ-4-（シクロヘキシルオキシメチル）ベンジル）-2-メチルインドールの製造（第二工程）>

上記の方法で得た3-（2-クロロ-4-（シクロヘキシルオキシメチル）ベンジル）-5-（メトキシカルボニル）-2-メチルインドールを含む混合物（0.9g）、10%水酸化ナトリウム水溶液（4ml）、及びエタノール（20ml）を混合し、還流温度で3時間加熱した。室温にまで冷却した後、1N塩酸（10ml）を加えてpH4程度とし、40～50℃に加熱した酢酸エチル（100ml）及び水（100ml）を加え

て分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム＝5／95）で精製し、5-カルボキシ-3-（2-クロロ-4-（シクロヘキシルオキシメチル）ベンジル）-2-メチルインドールを含む混合物（0.57g）を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

#### 製造例 10

<3-（2-クロロ-4-エトキシベンジル）-5-（メトキシカルボニル）-2-メチルインドールの製造（第一工程）>

ジクロロメタン（5ml）中で、トリフルオロ酢酸（0.91g）及びトリエチルシラン（1.86g）を混合し、これを氷冷した。ここへ5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール（0.50g）及び2-クロロ-4-エトキシベンズアルデヒド（0.49g）をジクロロメタン（10ml）及びテトラヒドロフラン（10ml）の混合溶媒に溶かした溶液を10分間を要して滴下した。氷冷したまま10分間、その後室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルム（5ml）及びヘキサン（30ml）を加え、沈殿物を濾取した。この沈殿物に、ジクロロメタン（10ml）、トリフルオロ酢酸（0.91g）、及びトリエチルシラン（1.86g）を加え室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／3）で精製、さらに酢酸エチル／ヘキサンから再結晶精製して3-（2-クロロ-4-エトキシベンジル）-5-（メトキシカルボニル）-2-メチルインドール（0.52g）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.37(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.35(3H, s), 3.88(3H, s), 3.97(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=2.5$  and  $8.5\text{Hz}$ ), 6.82(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.94(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.5\text{Hz}$ ), 8.03(1H, brs), 8.19(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-（2-クロロ-4-エトキシベンジル）-2-メチルインドールの製造（第二工程）>

製造例 1 の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.52g) から 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルインドール (0.382g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.33(3H, s), 3.97(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.01(2H, s), 6.74(1H, dd,  $J=2.5$  and  $8.6\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s), 11.22(1H, s), 12.25(1H, brs)。

#### 製造例 1 1

<3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)、チオフェン-2-ほう酸(0.35g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.06g)、エタノール(1ml)、トルエン(3ml)、及び2M炭酸ナトリウム水溶液(2.3ml)を混合し、90°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエン(50ml)及び水(50ml)を加えて分液し有機層を無水硫酸ナトリウムとセライトに通して濾過した。減圧下濃縮して得られた残渣をエタノール/水(5ml/5ml)から再結晶し、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.95g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.36(3H, s), 3.76(3H, s), 4.11(2H, s), 7.01(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.11(1H, t,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.53(2H, m), 7.64(1H, dd,  $J=1.3$  and  $8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 11.34(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例 1 の第二工程の方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.95g) から 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.28g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.36(3H, s), 4.11(2H, s), 7.02(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, m), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=1.6 and 8.0Hz), 7.53(2H, m), 7.63(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 7.73(1H, d, J=1.5Hz), 7.93(1H, s), 11.27(1H, s), 12.26(1H, brs)。

#### 製造例 1 2

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

3 - (クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール(1.00g)、フラン - 2 - ほう酸(0.34g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.06g)、エタノール(1ml)、トルエン(3ml)、及び 2 M炭酸ナトリウム水溶液(2.5ml)を混合し、90℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエン(50ml)及び水(50ml)を加えて分液し有機層をセライトに通して濾過した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をエタノール/水(20ml/20ml)から再結晶し、3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール(0.57g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.35(3H, s), 3.76(3H, s), 4.11(2H, s), 5.57(1H, dd, J=3.3 and 1.8Hz), 6.98(1H, d, J=3.3Hz), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, d, J=8.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, s), 7.76(1H, d, J=1.4Hz), 7.93(1H, s), 11.33(1H, s)。

< 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドールの製造 (第二工程) >



製造例 1 の第二工程の方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.57g) から 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.51g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.36(3H, s), 4.11(2H, s), 6.57(1H, d, J=2.5Hz), 6.97(1H, d, J=3.1Hz), 7.05(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.72(1H, s), 7.76(1H, s), 7.92(1H, s), 11.26(1H, s), 12.26(1H, brs)。

### 製造例 1 3

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

3 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール(0.88g)、1 - ヘキセン(0.84g)、酢酸パラジウム (II) (0.068g)、トリフェニルホスフィン(0.160g)、トリ - n - ブチルアミン(1.12g)、及び N, N - ジメチルホルムアミド(15ml)を混合し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して残渣にエタノール(10ml)を加え、不溶物を濾過後、水(100ml)及び酢酸エチル(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 3) で精製して 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールと 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの混合物 (0.29g)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

mp : 141 - 146°C

< 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドールの製造 (第二工程) >

製造例 1 の第二工程の方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールと 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの混合物 (0.29g) から 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドールと 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドールの混合物 (0.22g) を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

#### 実施例 1

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (t - ブチルチオ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (化合物(9)) の合成 >

5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (t - ブチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.152g) と N, N - ジメチルホルムアミド (2ml) の混合物に N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.108g) を加え、室温で 40 分間攪拌した。続いて 1 - ペンタンスルホンアミド (0.0.095g) とジアザビスクロウンデセン (0.090g) の N, N - ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、100°C で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノールと水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて溶液の pH を 3 に調整した。この混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を乾燥、濃縮し、調製用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1) で精製した。さらに、メタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、3 - (2 - クロロ - 4 - (t - ブチルチオ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (0.103g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.38(13H, m), 1.66(2H, m), 2.29(3H, s), 3.47(2H, m), 4.13(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.53(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.5H

z), 8.05(1H, s), 11.38(1H, s), 11.67(1H, s)。

mp : 185-187.5°C。

## 実施例 2

< 3 - (2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル) - 2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(10)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-*t*-ブチルチオベンジル) - 2-メチルインドール (0.120g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.085g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.079g)、及びジアザビスクロウンデセン (0.071g) から 5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル) - 2-メチルインドール (0.155g) を泡状の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.24(9H, s), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.04(2H, s), 6.73(1H, d, J=7.9Hz), 7.12(1H, d, J=7.9Hz), 7.23-7.31(3H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.87(1H, s), 7.99(2H, d, J=8.3Hz), 8.47(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 3

< 3 - (2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(11)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 2-メチルインドール (0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.23g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.22g)、及びジアザビスクロウンデセン (0.22ml) から 3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.350g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.1Hz), 1.22-1.39(4H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.29(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.4Hz), 4.05(2H, s), 6.69(1H, d, J

=8.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.62(1H, d, J=8.6Hz), 7.81(1H, s), 8.02(1H, s), 11.37(1H, s), 11.69(1H, s)。

mp : 188-189°C。

#### 実施例 4

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) インドール ( 化合物(12) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.30g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.23g)、( 4 - メチルベンゼン ) スルホンアミド (0.24g)、及びジアザビスクロウンデセン (0.22ml) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) インドール (0.350g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.27(3H, s), 2.37(3H, s), 4.03(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.1Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.53(1H, d, J=8.2Hz), 7.81(1H, s), 7.85(2H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 283-285°C。

#### 実施例 5

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) インドール ( 化合物(13) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.28g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.23g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.21g)、及びジアザビスクロウンデセン (0.21ml) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) インドール (0.050g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.38(4H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.14(2H, s), 6.98(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.34-7.38(2H, m), 7.40-7.43(3H, m), 7.52-7.55(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 8.05(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)。  
mp : 206-207°C。

#### 実施例 6

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 -  
(( 4 - メチルベンゼン ) スルホンカルバモイル ) インドール ( 化合物(14))  
の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (( 2 - クロロ - 4 - フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.28g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.23g)、( 4 - メチルベンゼン ) スルホンアミド (0.24g)、及びジアザビシクロウンデセン (0.21ml) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - (( 4 - メチルベンゼン ) スルホンカルバモイル ) インドール (0.020g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.29(3H, s), 2.36(3H, s), 4.12(2H, s), 6.95(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34-7.44(6H, m), 7.52-7.56(3H, m), 7.66(1H, s), 7.84(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 11.35(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 203-205°C。

#### 実施例 7

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル -  
5 - (( 4 - メチルベンゼン ) スルホンカルバモイル ) インドール ( 化合物(15)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.399g)、N, N' - カル

ボニルジイミダゾール (0.242)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.255g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.227g) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (0.184g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.45(3H, s), 4.10(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 7.18-7.32(3H, m), 7.34-7.41(6H, m), 7.53(1H, d), 7.57(2H, d, J=7.3Hz), 7.71(1H, s), 7.84(2H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.10(1H, s)。

mp : 207-208.5°C。

#### 実施例 8

< 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (化合物(16)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.150g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.091g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.085g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.085g) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (0.038g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.67(2H, m), 2.32(3H, s), 3.46(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.2Hz), 7.16-7.29(3H, m), 7.33-7.42(4H, m), 7.56(2H, d, J=7.8Hz), 7.63(1H, d), 7.71(1H, s), 8.07(1H, s), 11.36(1H, s), 11.69(1H, s)。

mp : 205.5-207°C。

#### 実施例 9

< 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5

— ((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (化合物(17))  
の合成>

実施例8で得られた3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (0.098g)、酢酸 (4ml)、及び酢酸エチル (10ml) の混合物に、窒素雰囲気下で二酸化白金 (0.010g) を加えた。水素置換し、室温で90分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をメタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (0.068g) を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.27(3H, s), 2.36(3H, s), 2.81(4H, s), 4.04(2H, s), 6.83(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.32(8H, m), 7.40(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.85(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 11.31(1H, s), 12.09(1H, s)。

Mass(FAB $^+$ ) :  $m/e$  557( $M+1$ )。

mp : 207-208°C。

#### 実施例 10

<3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (化合物(18)) の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.320g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.330g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.300g) から3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (0.120g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.28(3H, s), 2.36(3H, s), 4.00(2H, s), 5.06(2H, s), 6.82(2H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, s), 7.27-7.42(9H, m), 7.52(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s), 11.29(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 173-174°C。

#### 実施例 1 1

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(19)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.180g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.200g)、(4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.220g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.190g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.180g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94-1.03(2H, m), 1.09-1.27(3H, m), 1.58-1.78(6H, m), 2.27(3H, s), 2.37(3H, s), 3.72(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.99(2H, s), 6.73(1H, dd,  $J=8.6$  and  $2.6\text{Hz}$ ), 6.80(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.84(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s), 11.28(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 167-168°C。

IR (Nujol) :  $1683\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 1 2

< 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 5 - ((5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルインドール (化合物(20)) の合



成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.130g)、5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド(0.130g)及びジアザビシクロウンデセン(0.120g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-クロロ-2-チオフエンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(0.170g)を淡黄色粉体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.1Hz), 7.12-7.64(10H, m), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 8.00(1H, s), 11.30(1H, brs), 12.50(1H, brs)。

mp: 200-201°C。

IR (Nujol): 1678cm<sup>-1</sup>。

### 実施例13

<3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(21))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.270g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.170g)、(5-ブロモチオフエン-2-イル)スルホンアミド(0.250g)及びジアザビシクロウンデセン(0.160g)から5-((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル)カルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.390g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.33(3H, s), 4.14(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.1Hz), 7.33-7.37(3H, m), 7.41-7.48(3H, m), 7.58-7.65(4H, m), 7.74(1H, d, J=1.8Hz), 8.05(1H, s), 11.40(1H, s), 12.50(1H, brs)。

mp: 198-200°C。

IR (Nujol) : 1674 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 1 4

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - ペンテンスルホンカルバモイル ) インドール ( 化合物(22) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.200g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.172g)、4 - ペンテンスルホンアミド (0.159g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.162g) から 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - ペンテンスルホンカルバモイル ) インドール (0.105g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.80(2H, m), 2.09-2.15(2H, m), 2.34(3H, s), 3.47(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.15(2H, s), 4.94(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 4.99(1H, d,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 5.68-5.79(1H, m), 7.00(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37(2H, m), 7.39-7.50(3H, m), 7.63(3H, m), 7.74(1H, s), 8.09(1H, m), 11.39(1H, s), 11.73(1H, brs)。

mp : 131-137°C。

#### 実施例 1 5

< 3 - ( ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホン ) カルバモイル ) - 2 - メチルインドール ( 化合物(23) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3 - ( ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - カルボキシ - 2 - メチルインドール (0.210g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.130g)、5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホンアミド (0.130g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.120g) から 3 - ( ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホン ) カルバモイル ) - 2 - メチルインドール (0.180g) を淡褐色粉体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.36(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=4.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.65-7.69(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.05 (1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6Hz), 11.40(1H, brs), 12.50(1H, brs)。

mp : 216-218°C。

IR (Nujol) : 1672cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 1 6

< 3 - ((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル) - 5 - ((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルインドール (化合物(24)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3 - ((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル) - 5 - カルボキシ - 2-メチルインドール (0.220g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.150g)、5-ブロモ-2-チオフエンスルホンアミド (0.220g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.140g) から 3 - ((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル) - 5 - ((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルインドール (0.230g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.37(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.36(2H, m), 7.55(1H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, d, J=4.0Hz), 7.67(1H, t, J=7.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 11.41(1H, brs), 12.47(1H, brs)。

mp : 225.5-226.5°C。

IR (Nujol) : 1674cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 1 7

< 3 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル - 5 - ((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(25)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.290g)、(4-メチルベンゼン) スルホンアミド (0.300g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.440g) を淡赤色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.27(3H, s), 2.36(3H, s), 4.04(2H, s), 6.84(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.40(3H, m), 7.54(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.83(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 11.31(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 226-228°C。

IR (Nujol) : 1682 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 18

< 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(26)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.290g)、(4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (0.320g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.190g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.28(3H, s), 4.05(2H, s), 5.46(1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 6.01(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.78-6.86(2H, m), 7.31(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.69(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.92(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 11.37(1H, s), 12.16(1H, brs)。

mp : 215°C (分解)。

IR (Nujol) : 1679cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 19

< 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(27)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 5 - カルボキシ - 2 - メチルインドール (0.390g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.290g)、(2 - フェニルエテニル) スルホンアミド (0.320g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) インドール (0.300g) を淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.05(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.41-7.47(3H, m), 7.48(1H, d, J=15.4Hz), 7.58-7.64(2H, m), 7.71(1H, d, J=2.0Hz), 7.73-7.76(2H, m), 8.04(1H, s), 11.37(1H, s), 11.86(1H, brs)。

mp : 204.5-205.5°C。

IR (Nujol) : 1674cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 20

< 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(28)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 5 - カルボキシ - 2 - メチルインドール (0.390g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.290g)、(1 - ペンテン) スルホンアミド (0.270g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.050g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.40-1.47(2H, m), 2.21(2H, quartet,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.29(3H, s), 4.05(2H, s), 6.76(1H, s), 6.84(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.51(1H, m), 7.60(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 11.34(1H, s), 11.73(1H, brs)。

mp : 163-164°C。

IR (Nujol) : 1680 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 2 1

< 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 5 - ( ( 5 - ブロモ - 2 - チオフエンスルホニル ) カルバモイル ) - 2 - メチルインドール ( 化合物(29) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 5 - カルボキシ - 2 - メチルインドール (0.270g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.170g)、5 - ブロモ - 2 - チオフエンスルホンアミド (0.250g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.160g) から 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 5 - ( ( 5 - ブロモ - 2 - チオフエンスルホニル ) カルバモイル ) - 2 - メチルインドール (0.230g) を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.28(3H, s), 4.06(2H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 11.41(1H, s), 12.50(1H, brs)。

mp : 234-235°C。

IR (Nujol) : 1689 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 2 2

< 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - ペンテンスルホニルカルバモイル ) インドール ( 化合物(30) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.171g)、4-ペンテンスルホンアミド (0.160g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.158g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホンカルバモイル) インドール (0.032g) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.73-1.81(2H, m), 2.11-2.16(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, m), 4.06(2H, s), 4.99(2H, m), 5.70-5.99(1H, m), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.3 Hz), 7.72(1H, s), 8.03(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.71(1H, brs)。

mp : 145-150°C。

### 実施例 2 3

<5-((5-クロロ-2-チオフエンスルホンカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (化合物(31)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.330g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.240g)、5-クロロ-2-チオフエンスルホンアミド (0.300g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.230g) から 5-((5-クロロ-2-チオフエンスルホンカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.450g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.27(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.58-7.61(2H, m), 7.69(1H, d, J=4.1Hz), 7.99(1H, s), 11.40(1H, s), 12.48 (1H, brs)。

mp : 212-214°C。

IR (Nujol) : 1688cm<sup>-1</sup>。

### 実施例 2 4

< 5 - ((5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルホンイル) カルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (化合物(32)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシー - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.330g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.240g)、5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルホンアミド (0.360g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.230g) から 5 - ((5 - ブロモ - 2 - チオフェンスルホンイル) カルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.460g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, d, J=4.0Hz), 7.59(1H, dd, J=8.6 and 1.6Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.65(1H, d, J=4.0Hz), 8.00(1H, s), 11.41(1H, s), 12.48 (1H, brs)。

mp : 231-233°C。

IR (Nujol) : 1688cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 25

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンイルカルバモイル) インドール (化合物(33)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシー - 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.200g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.177g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.166g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.166g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンイルカルバモイル) インドール (0.225g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.2Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.6Hz), 4.18(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.1Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=8.1Hz), 7.63(1H, d, J=



8.5Hz), 7.86(1H, s), 8.04(1H, s), 11.43(1H, s), 11.92(1H, brs)。

mp : 146-150°C。

#### 実施例 2 6

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(34)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ((2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.200g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.177g)、p - トルエンスルホンアミド (0.187g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.166g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.220g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.37(3H, s), 4.17(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.1Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.55(2H, d, J=8.5Hz), 7.84(3H, m), 7.98(1H, s), 11.41(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 247-250°C。

#### 実施例 2 7

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホニル) カルバモイル) インドール (化合物(35)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.368g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g)、5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホンアミド (0.297g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホニル) カルバモイル) インドール (0.295g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, d, J=4.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=8.2Hz), 7.60(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=4.0Hz), 7.86(1H, s), 8.00(1H, s), 11.44(1H, s), 12.51(1H, brs)。

IR : 1696cm<sup>-1</sup>。

mp : 228-230°C。

#### 実施例 28

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル)カルバモイル)インドール(化合物(36))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、5-ブロモ-2-チオフエンスルホンアミド(0.363g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブロモ-2-チオフエンスルホニル)カルバモイル)インドール(0.425g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(2H, m), 7.55(1H, d, J=8.2Hz), 7.60(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 7.64(1H, d, J=4.1Hz), 7.86(1H, s), 8.01(1H, s), 11.44(1H, s), 12.45(1H, brs)。

IR : 1691cm<sup>-1</sup>。

mp : 247-249°C。

#### 実施例 29

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(37))の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド (0.275g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.228g) から 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (0.420g) を淡黄褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.29(3H, s), 4.17(2H, s), 5.45(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.00(1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=17.6$  and  $11.0\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(2H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 7.92(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 11.40(1H, s), 12.15(1H, br s)。

IR :  $1681\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $185-188^\circ\text{C}$ 。

### 実施例 30

< 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)インドール (化合物(38)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(2-フェニルエテニル)スルホンアミド (0.275g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.228g) から 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)インドール (0.215g) を淡黄褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.44(3H, m), 7.48(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.63(1H, m), 7.75(2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.876

(1H, s), 8.06(1H, s), 11.41(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR : 1688 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 219-224°C。

### 実施例 3 1

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(39)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.368g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g)、1 - ペンテンスルホンアミド (0.224g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.105g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.43(2H, m), 2.22(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.82(1H, m), 7.09(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.02(1H, s), 11.41(1H, s), 11.76(1H, brs)。

IR : 1674 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 90-93°C。

### 実施例 3 2

< 3 - ((2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(40)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.179g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.143g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.134g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.133g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメ

チル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.094g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.2Hz), 1.26(2H, m), 1.34(2H, m), 1.67(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 4.11(2H, s), 5.04(2H, s), 6.90-6.98(4H, m), 7.26(3H, m), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, s), 11.36(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 151-153°C。

### 実施例 3 3

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(41)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.179g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.143g)、p - トルエンスルホンアミド (0.151g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.133g) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.132g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.89(3H, s), 2.36(3H, s), 4.09(2H, s), 5.04(2H, s), 6.91-6.98(4H, m), 7.22-7.31(4H, m), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.53(2H, m), 7.85(2H, d, J=8.2Hz), 7.99(1H, s), 11.34(1H, s), 12.09(1H, brs)。

mp : 170-172°C。

### 実施例 3 4

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(42)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - (シクロヘ

キシロキシシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.280g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.220g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.205g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシロキシシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (0.155 g) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.1Hz), 1.13-1.40(9H, m), 1.45(1H, m), 1.65(4H, m), 1.83(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.6Hz), 4.09(2H, s), 4.42(2H, s), 4.53(1H, m), 6.92(1H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.38(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 8.05(1H, s), 11.34(1H, s), 11.68(1H, brs)。

### 実施例 3 5

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシロキシシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホンカルバモイル) インドール (化合物 (43)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシロキシシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.280g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.220g)、p - トルエンスルホンアミド (0.233g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシロキシシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホンカルバモイル) インドール (0.140g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.15-1.30(5H, m), 1.46(1H, m), 1.64(2H, m), 1.83(2H, m), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.07(2H, s), 4.42(2H, s), 5.53(1H, m), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.6Hz), 7.37(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.3 Hz), 7.98(1H, s), 11.32(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 178.8-180.9°C。

## 実施例 3 6

< 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(44)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチルインドール (0.190g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.162g)、p - トルエンスルホンアミド (0.171g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.152g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.145g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27(3H, t, J=7.0Hz), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 3.97(2H, q, J=7.0Hz), 4.00(2H, s), 6.73(1H, dd, J=8.6 and 2.5Hz), 6.82(1H, d, J=8.6Hz), 7.00(1H, d, J=2.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(1H, dd, J=8.5 and 1.7Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 11.30(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 161.9-163.3°C。

## 実施例 3 7

< 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(45)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチルインドール (0.190g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.162g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.151g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.152g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.090g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.27(5H, m), 1.35(2H, m), 1.67(2H, m), 2.29(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 3.97(2H, q, J=6.9Hz),

4.02(2H, s), 6.74(1H, dd, J=8.6 and 2.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.6Hz), 7.00(1H, d, J=2.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, s), 11.32(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 103.0-105.5°C。

### 実施例 3 8

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(46)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.115g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.073g)、p - トルエンスルホンアミド (0.077g) 及び ジアザビスクロウンデセン (0.069g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.045g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.1Hz), 7.12(1H, dd, J=3.7 and 5.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(1H, dd, J=1.8 and 8.1Hz), 7.51-7.56(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 236.5-242.0°C。

### 実施例 3 9

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(47)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.160g)、N, N' - カル



ボニルジイミダゾール (0.102g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.095g) 及びジァザビシクロウンデセン (0.096g) から 3-(2-クロロ-4-(チオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (0.067g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.24(2H, m), 1.33(2H, m), 1.66(2H, m), 2.32(3H, s), 3.46(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.12(2H, s), 6.97(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=4.0$  and  $4.9\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, dd,  $J=1.8$  and  $8.0\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.63(1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 11.37(1H, s), 11.69(1H, brs)。

mp : 184.4-185.1°C。

#### 実施例 40

< 3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (化合物(48)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.250g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.151g) 及びジァザビシクロウンデセン (0.152g) から 3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (0.170g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.24(2H, m), 1.33(2H, m), 1.65(2H, m), 2.32(3H, s), 3.45(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.12(2H, s), 6.57(1H, m), 6.97(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.76(1H, s), 8.06(1H, s), 11.35(1H, s), 11.70(1H, brs)。

mp : 162.1-163.8°C。

IR : 1652cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 4 1

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フラン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル ) インドール ( 化合物(49) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フラン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.250g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.162g)、p - トルエンスルホンアミド (0.171g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.152g) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フラン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル ) インドール (0.260g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 6.58(1H, m), 6.98(2H, m), 7.30(1H, d, J=8.6Hz), 7.38(2H, d, J=8.1Hz), 7.49(1H, d, J=7.9Hz), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, s), 7.77(1H, s), 7.84(2H, d, J=8.1Hz), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 232.7-234.1°C。

IR : 1679cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 4 2

< 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル ) インドール及び 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル ) インドール ( 化合物(50) ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドールを含む 5 - カルボキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチルインドール (0.100g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.064g)、p - トル

エンスルホンアミド (0.067g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.060g) から、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドールと3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドールの混合物 (0.067g、存在比=約2/8) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87(3H, m), 1.28-1.61(4H, m), 1.91-2.14(2H, m), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.08(2H, m), 5.05-5.48(1H, m), 5.80/6.30(1H, m), 6.80-7.00(1H, m), 7.17-7.26(1H, m), 7.29(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.42-7.48(1H, m), 7.53(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.85(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 11.31(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 173-183°C。

IR : 1659 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 4 3

<3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール及び3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (化合物(51)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールを含む5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.100g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.064g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.060g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.060g) から、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールと3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンス

ルホニルカルバモイル) インドールの混合物 (0.062g、存在比=約 2 / 8) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.78-0.91(6H, m), 1.20-1.61(8H, m), 1.66(2H, m), 1.91-2.45(2H, m), 2.30(3H, m), 3.47(2H, t, J=7.6Hz), 4.07(2H, m), 5.05-5.82(1H, m), 6.28-6.99(2H, m), 7.16-7.29(1H, m), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.42-7.63(2H, m), 8.05(1H, m), 11.33(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 84-85°C。

IR : 1666cm<sup>-1</sup>。

<試験例 ; db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

#### 試験化合物

3 - ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル ) - 5 - ( ( 5 - クロロ - 2 - チオフェンスルホニル ) カルバモイル ) - 2 - メチルインドール ( 化合物(23) )

#### 使用動物

C57BL/KsJ - dbm db+/db+, C57BL/KsJ - dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2 ~ 3 週間の馴化期間の後実験に用いた。

#### 薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は0.01 %の割合とした。群毎に2回 / 週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

#### 試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Chase Heparinized Capillary Tubes) を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃

度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO<sub>2</sub>ガスにより屠殺した。

#### 測定法

血糖値の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）またはGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20  $\mu$ lの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

#### 結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果は、3.2mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が19%、TG濃度降下作用が9%であった。

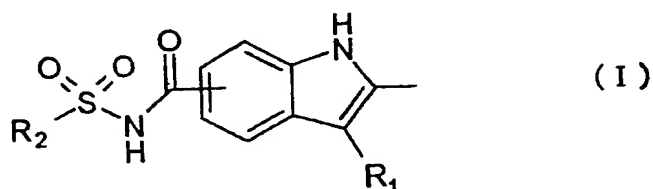
#### 産業上の利用可能性

新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供した。これらの化合物または医薬として許容されるその塩は、血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例え

ば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、高血圧症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症等)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病)、腎不全、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等)、腎炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、膵炎、またはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表されるインドール誘導体またはその塩。



(式中、 $R_1$ はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよく、 $R_2$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)

2.  $R_1$ がハロアリール低級アルキル基であり、該アリール基が、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、または低級アルケニル基で置換されていてもよい、請求項1記載のインドール誘導体またはその塩。

3. インドール誘導体が、3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(*t*-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-

4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル) ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ) ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブromonaフタレン-2-イル) メチル)-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル)-2-メチルインドール、3-((1-ブromonaフタレン-2-イル) メチル)-5-((5-ブromo-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブromo-



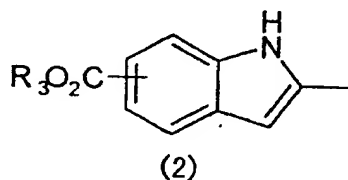
2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンテン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル)インドール、5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンテン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-((2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベン

ジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドールまたは 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドールからなる群から選択されるいずれかの化合物である、請求項 1 記載のインドール誘導体またはその塩。

4. 請求項 1 ~ 3 に記載されたインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インス

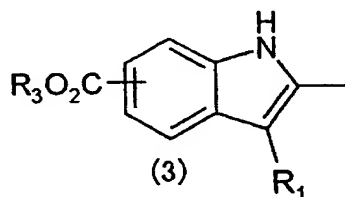
リン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンズ、腎炎、悪液質、膵炎、またはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

5. (a) 下式(2)



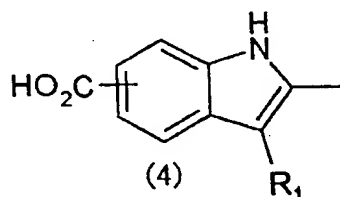
(式中、 $R_3$ は低級アルキル基を表す。)で表される化合物をハロゲン化物またはシラン類及び $R_1$  ( $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)に対応するアルデヒドと反応させる工程、

(b) (a) で得られた下式(3)



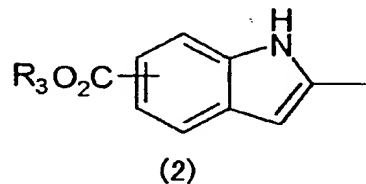
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物を加水分解する工程、及び

(c) (b) で得られた下式(4)



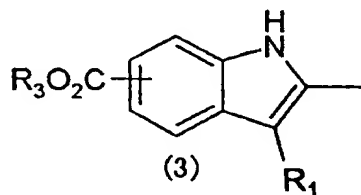
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にカルボキシ基の活性化剤を作用させた後、スルホンアミドを反応させる工程を含む請求項1に記載のインドール誘導体の製造方法。

6. (a) 下式(2)



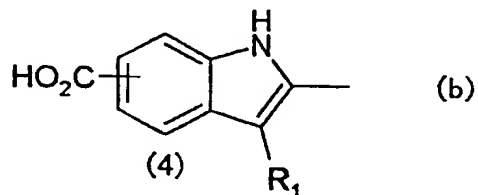
(式中、 $R_3$ は低級アルキル基を表す。)で表される化合物をハロゲン化物またはシラン類及び $R_1$  ( $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)に対応するアルデヒドと反応させる工程、

(b) (a) で得られた下式(3)



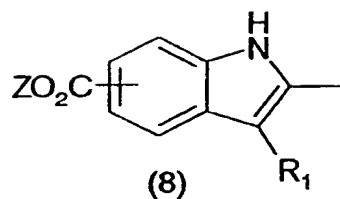
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物を加水分解する工程、

(g) (b) で得られた下式(4)



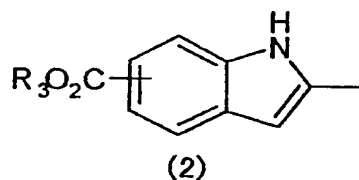
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にハロゲン化剤を作用させる工程、及び

(h) (g) で得られた下式(8)



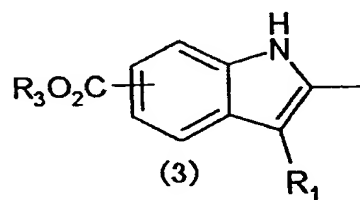
(式中、Zはハロゲン原子を表し、R<sub>1</sub>は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にスルホンアミドを反応させる工程を含む請求項1に記載のインドール誘導体の製造方法。

7. (a) 下式(2)



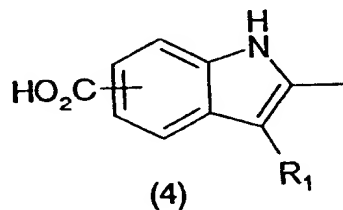
(式中、R<sub>3</sub>は低級アルキル基を表す。)で表される化合物をハロゲン化物またはシラン類及びR<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>は請求項1と同様の意味を表す。)に対応するアルデヒドと反応させる工程、

(b) (a) で得られた下式(3)



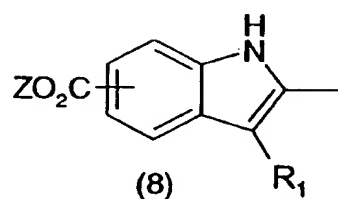
(式中、R<sub>1</sub>は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物を加水分解する工程、

(g) (b) で得られた下式(4)



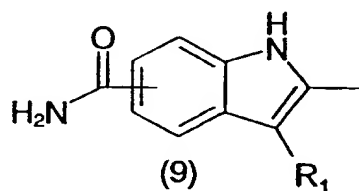
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にハロゲン化剤を作用させる工程、

(i)(g)で得られた下式(8)



(式中、Zはハロゲン原子を表し、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にアンモニアまたはアンモニア水を作用させる工程、及び

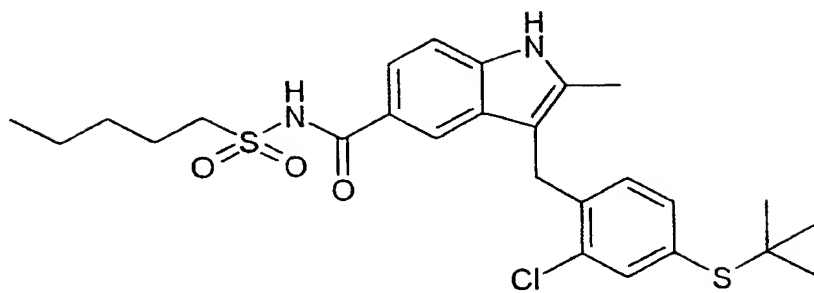
(j)(i)で得られた下式(9)



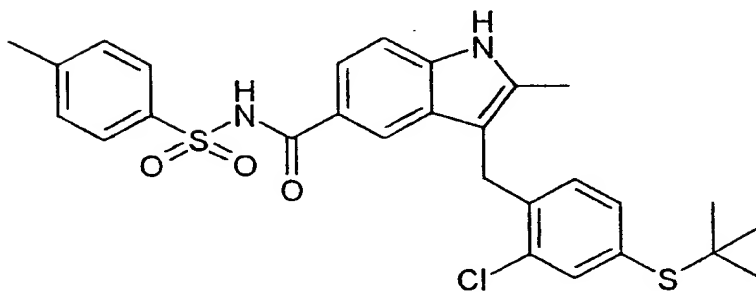
(式中、 $R_1$ は請求項1と同様の意味を表す。)で表される化合物にスルホニルハライドを作用させる工程  
を含む請求項1に記載のインドール誘導体の製造方法。

1 / 15

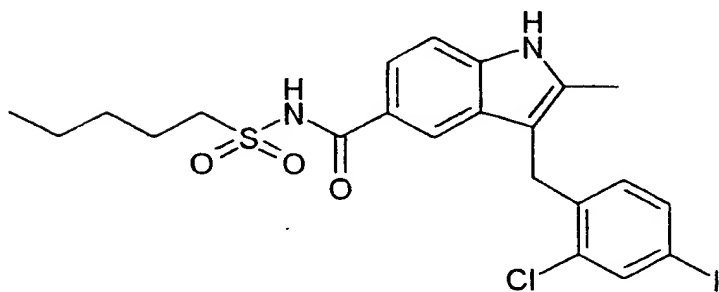
図 1



( 9 )



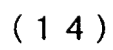
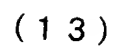
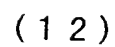
( 1 0 )



( 1 1 )



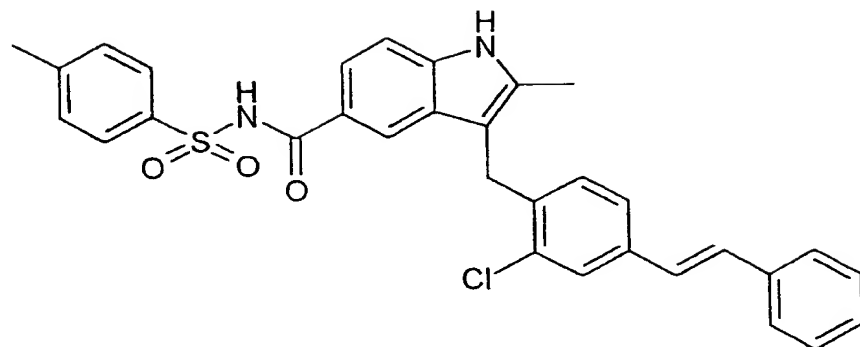




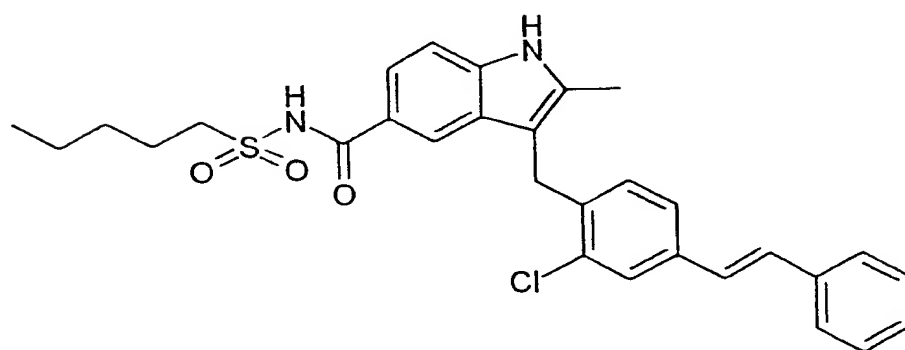


3 / 15

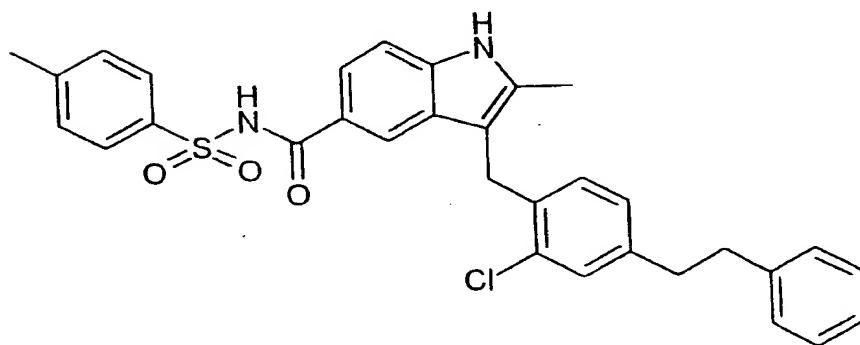
図 3



(15)



(16)

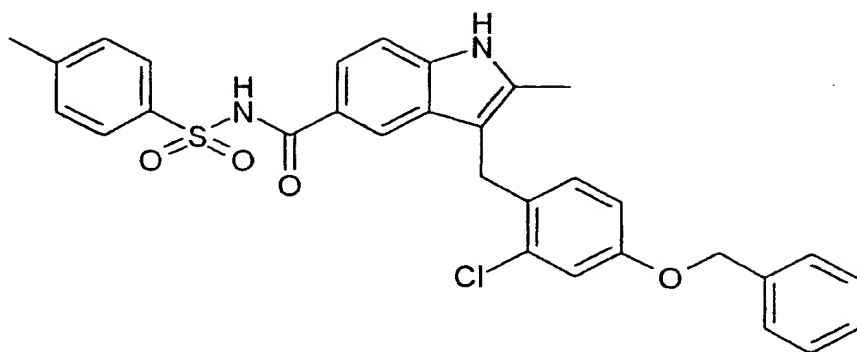


(17)

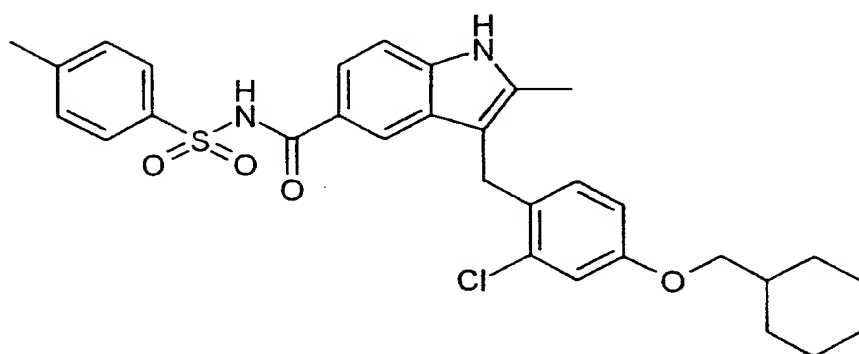


4 / 15

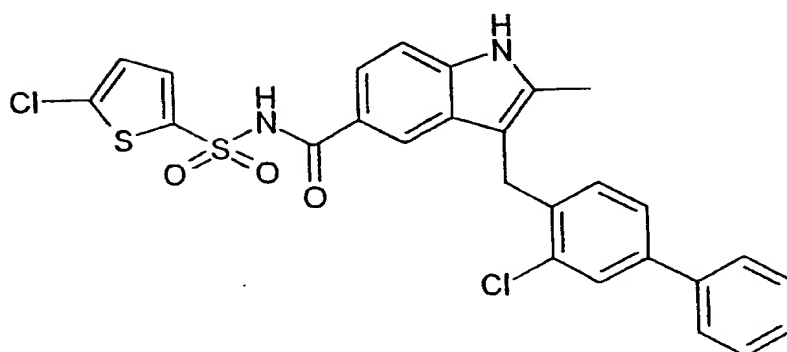
図 4



(18)



(19)

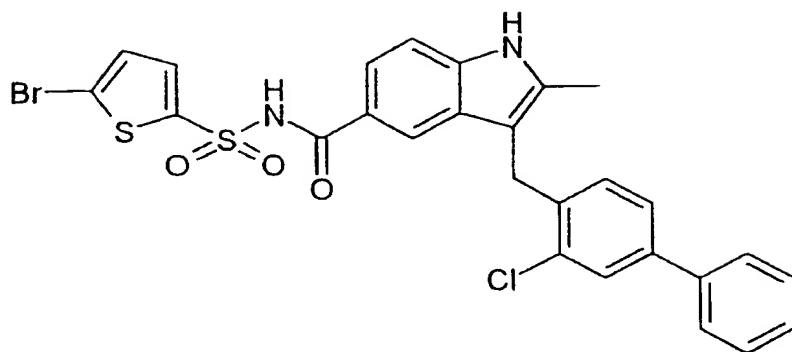


(20)

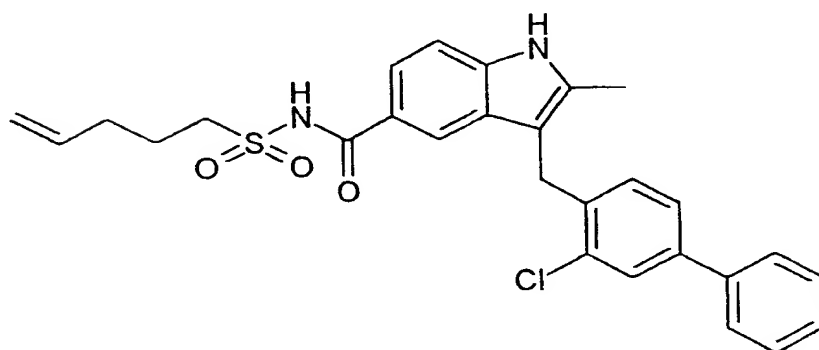


5 / 15

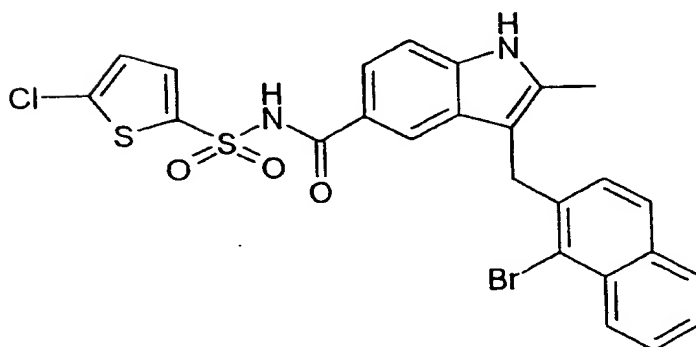
図 5



( 2 1 )



( 2 2 )



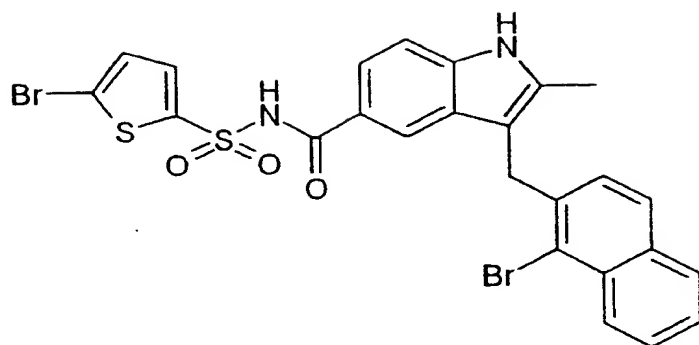
( 2 3 )



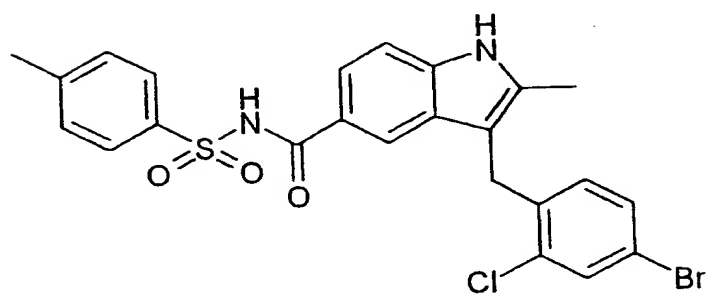


6 / 15

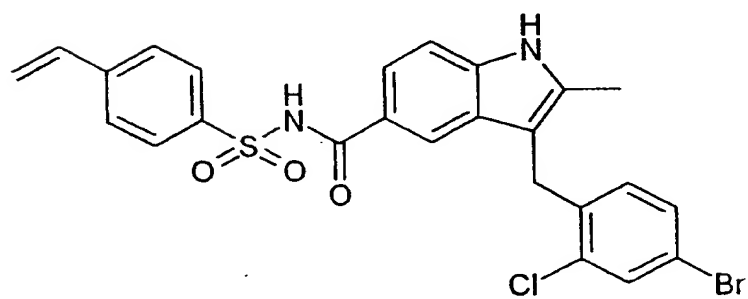
図 6



( 2 4 )



( 2 5 )

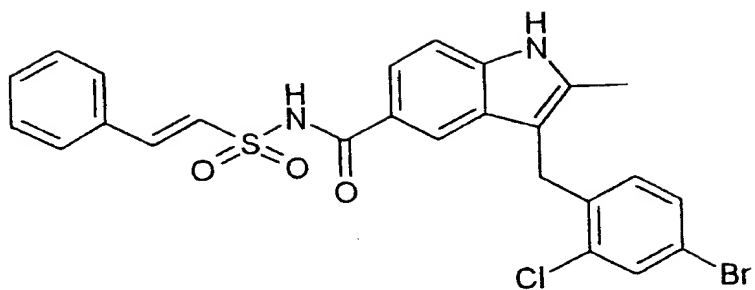


( 2 6 )

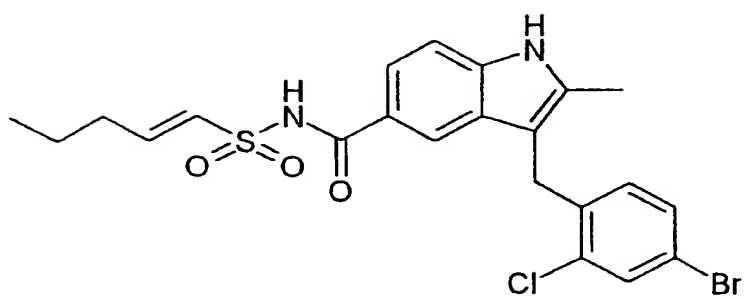


7 / 15

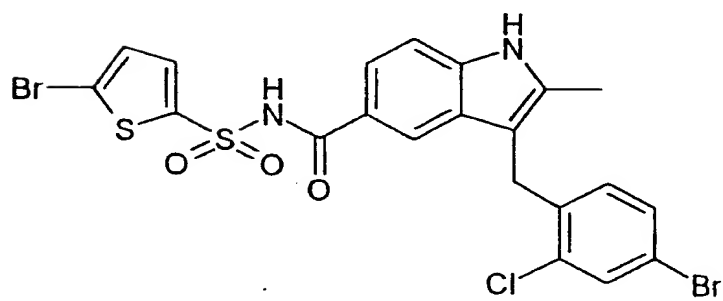
図 7



( 2 7 )



( 2 8 )

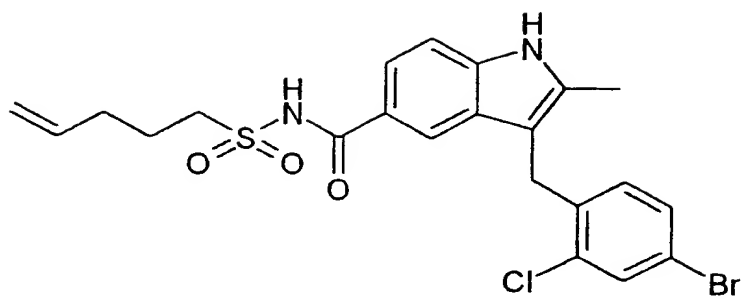


( 2 9 )

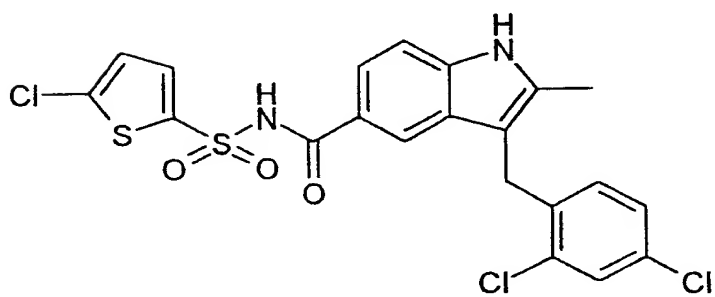


8 / 15

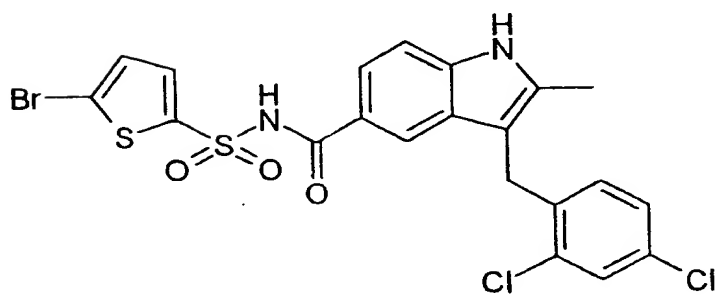
図 8



( 3 0 )



( 3 1 )

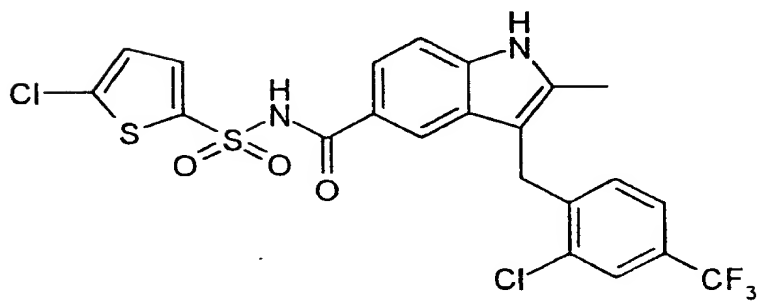
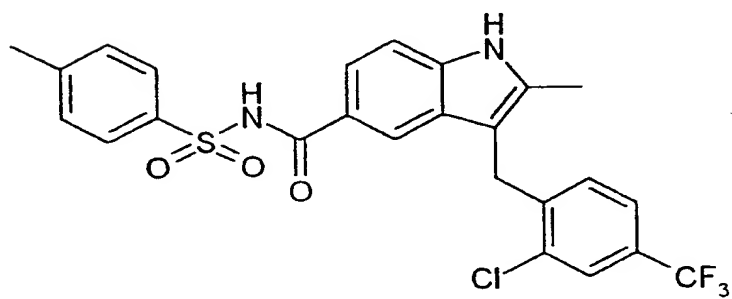
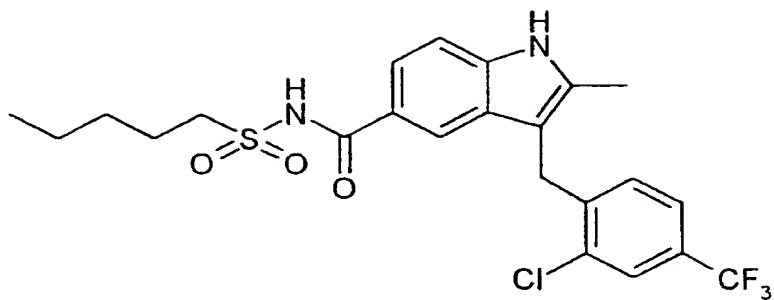


( 3 2 )



9 / 15

図 9

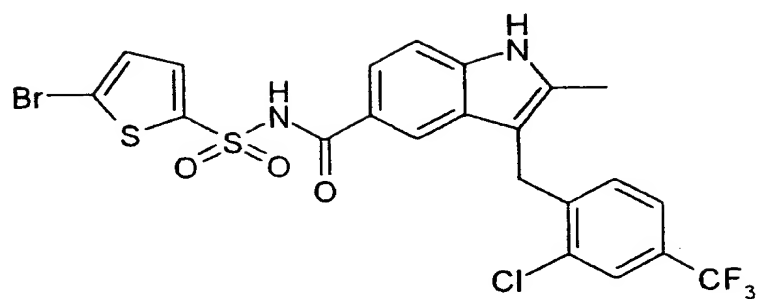




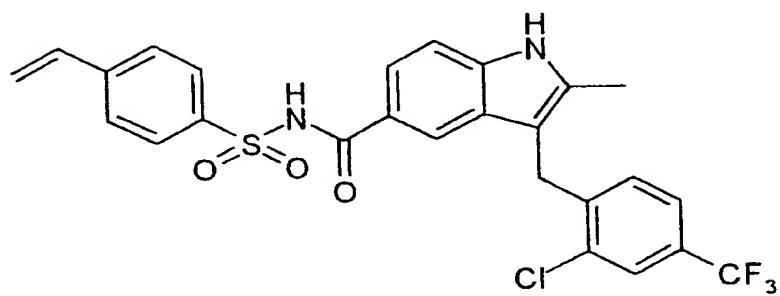


10 / 15

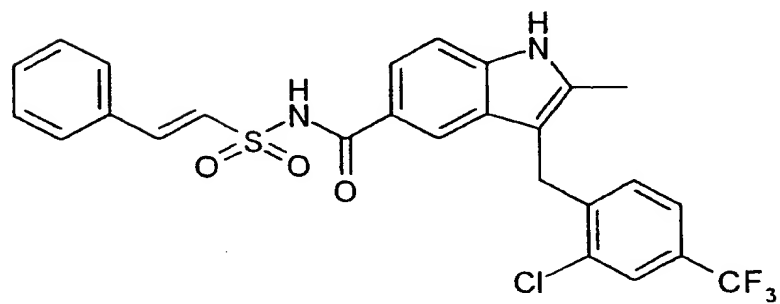
図 10



(36)



(37)



(38)



1

2

3

4

11/15

図 11

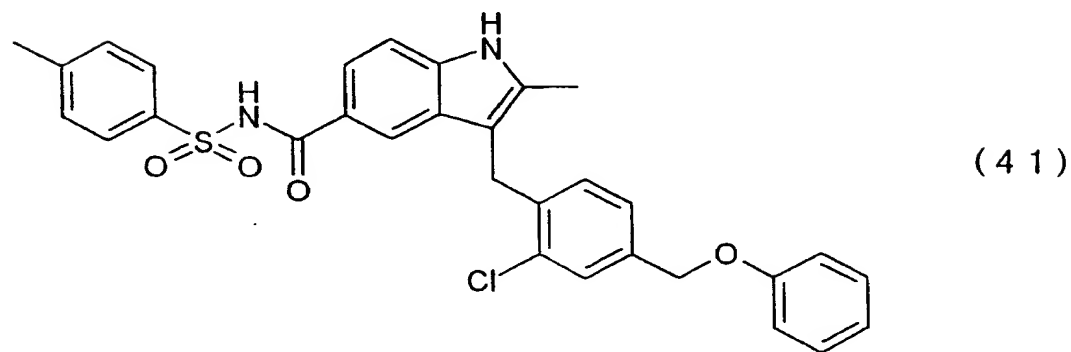
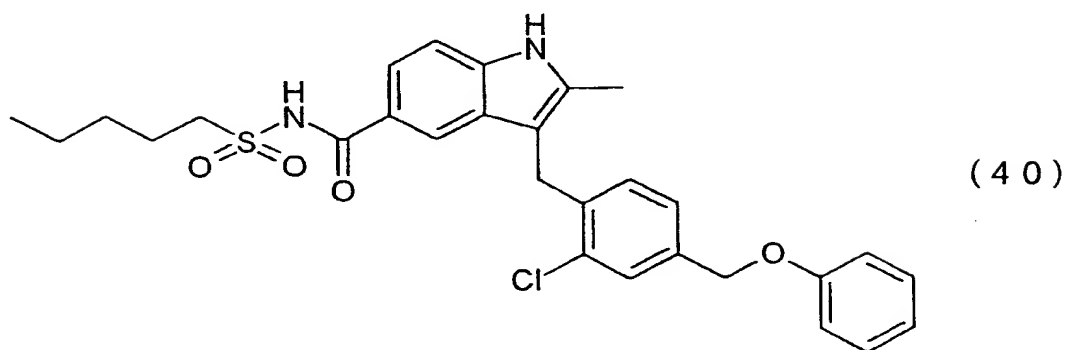
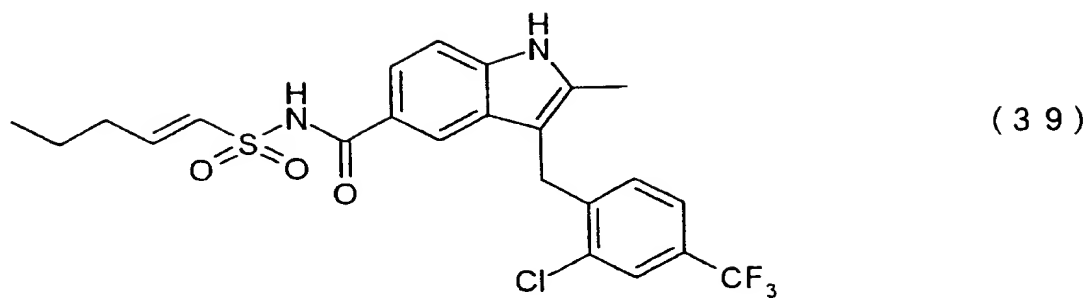
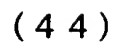
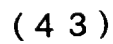
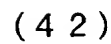




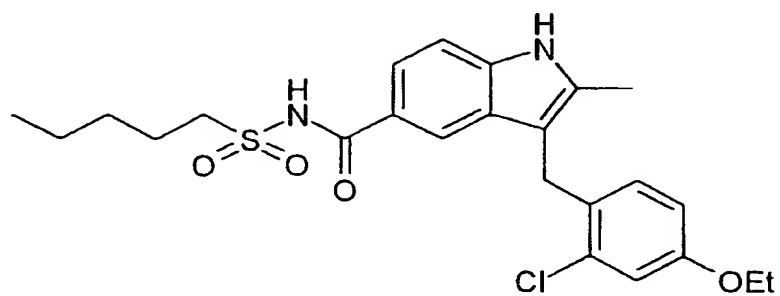
图 12



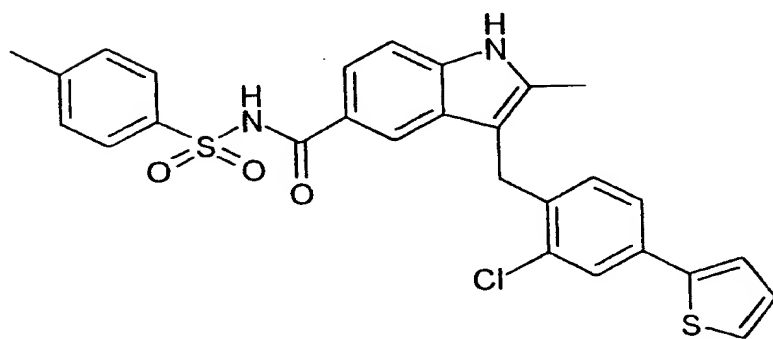


13 / 15

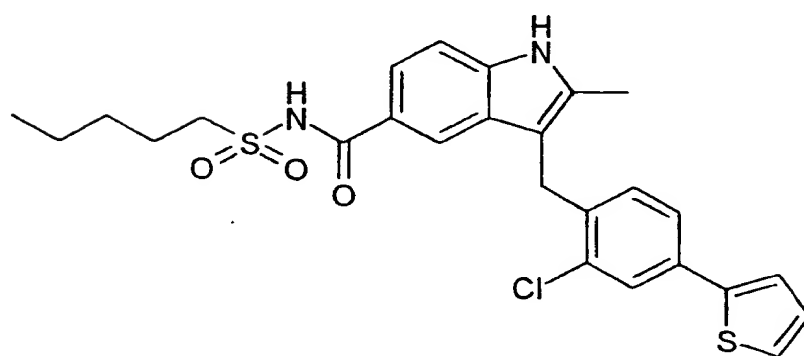
図 13



(45)



(46)



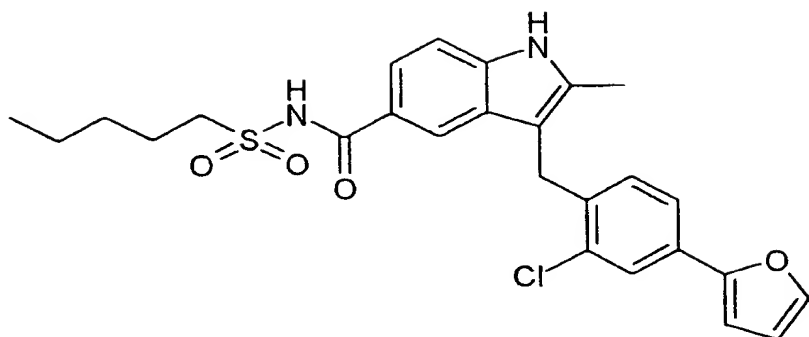
(47)



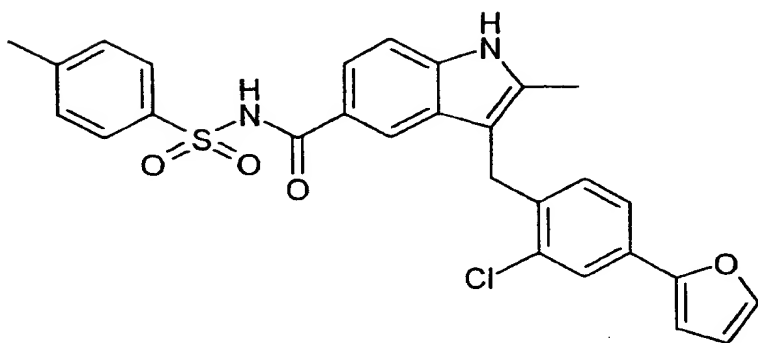


14 / 15

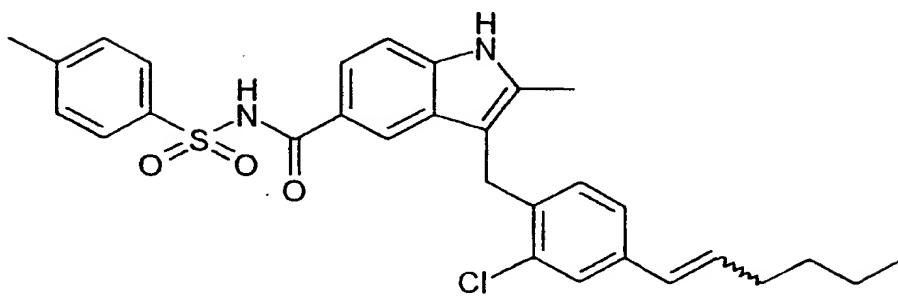
図 14



( 4 8 )



( 4 9 )



( 5 0 )



1

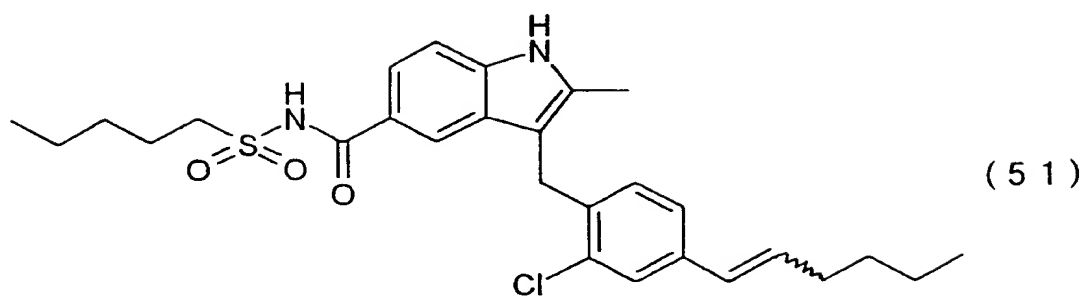
2

3

4

15 / 15

図 15





2

3

4

5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01798

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/12, 12, 405/10, 409/12, A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/12, 12, 405/10, 409/12, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX	WO, 98/15530, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1998 (16. 04. 98), Full text & AU, 9744005, A	1-7
X A	JP, 5-345778, A (Lilly Industries, Ltd.), 27 December, 1993 (27. 12. 93), Claims & EP, 539117, A1 & US, 5410061, A & CA, 2081133, A	1, 4 2, 3, 5-7
A	JP, 3-58968, A (Bayer AG.), 13 March, 1991 (13. 03. 91), Claims & EP, 409027, A & US, 5118700, A & CA, 2021560, A & US, 5332755, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 April, 1999 (22. 04. 99)

Date of mailing of the international search report  
11 May, 1999 (11. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01798

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/12, 12, 405/10, 409/12, A61K31/40

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/12, 12, 405/10, 409/12, A61K31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO, 98/15530, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 16. 4月. 1998 (16. 04. 98), 全文& AU, 9744005, A	1-7
X A	JP, 5-345778, A (リリー インダストリーズ リミテ ッド), 27. 12月. 1993 (27. 12. 93), 請求の範 囲&EP, 539117, A1&US, 5410061, A& CA, 2081133, A	1, 4 2, 3, 5-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 6606

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-58968, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 13. 3月. 1991 (13. 03. 91), 請求の範囲 & EP, 409027, A&US, 5118700, A&CA, 2021560, A&US, 5332755, A	1-7